FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE - FPS

FATORES ASSOCIADOS À INCONTINÊNCIA URINÁRIA EM MULHERES

ANDRÉIA TAMMIRES SOUZA

VALQUÍRIA DE FREITAS SILVA

RECIFE

2015

ANDRÉIA TAMMIRES SOUZA

VALQUÍRIA DE FREITAS SILVA

FATORES ASSOCIADOS À INCONTINÊNCIA URINÁRIA EM MULHERES

Orientadora: Profa. MSc. Belisa Duarte Ribeiro de Oliveira

RECIFE
2015

RESUMO

OBJETIVO: tratar do tema da influência de fatores como a idade, a obesidade, a paridade e o tipo de parto no aparecimento da IU, destacando quais os fatores influentes no surgimento da IU em mulheres e quais as evidências clínicas relacionadas a cada um desses fatores. METODOLOGIA: Realizou-se uma pesquisa de revisão de literatura no período de fevereiro a junho de 2014, baseada nas bases de dados Scielo, Pubmed, Medline e Lilacs, com artigos publicados entre 2004 e 2014, com os seguintes descritores: incontinência urinária, obesidade, parto normal e paridade combinados entre si nas línguas portuguesa e inglesa. RESULTADOS E DISCURSÃO: A Incontinência Urinária se constitui em um problema comum que pode afetar mulheres de todas as idades. Comparando a obesidade com outros fatores de risco como a paridade, a idade avançada e a raça branca é o fator que está mais relacionado à perda urinária. Para alguns autores as mulheres nulíparas têm um risco menor de desenvolver IU. Os eventos obstétricos constituem os principais fatores de risco para a Incontinência Urinária, quando o trauma perineal ocorrido durante o parto é o grande responsável. CONCLUSÃO: A literatura apontou vários fatores de risco para a IU, porém, os resultados dos estudos por vezes foram contraditórios.

Descritores: incontinência urinária, obesidade, parto normal e paridade.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To address the issue of the influence of factors such as age, obesity, parity and mode of delivery in the appearance of the UI, highlighting that the influential factors in the emergence of UI in women and what clinical evidence related to each of these factors . METHODS: We conducted a literature review of research in the period from February to June 2014, based on Scielo, Pubmed, Medline and Lilacs, with articles published between 2004 and 2014, with the following keywords: urinary incontinence, obesity , normal birth and parity combined in Portuguese and English. RESULTS AND DISCURSÃO: The Urinary Incontinence constitutes a common problem that can affect women of all ages. Comparing obesity with other risk factors such as parity, age and the white race is the factor that is more related to urinary loss. For some authors the nulliparous women have a lower risk of developing UI. The obstetric events are the main risk factors for urinary incontinence, when the perineal trauma occurred during delivery is largely responsible. CONCLUSION: The literature pointed to several risk factors for UI, however, the results of studies were sometimes contradictory.

Key-Words: urinary incontinence, obesity, vaginal delivery and pari

1. INTRODUÇÃO

A Incontinência Urinária (IU) pode ser definida como toda perda involuntária de urina, sendo classificada em Incontinência Urinária por Esforço (IUE), Incontinência Urinária Mista (IUM) e Incontinência Urinária de Urgência (IUU) (1). É bastante comum entre mulheres e caracteriza-se por afetar demasiadamente a qualidade de vida daquelas que têm o problema (2).

Vários estudos epidemiológicos têm identificado fatores associados com a prevalência e incidência de IU e estudado a associação destes com as mais diversas condições sintomáticas da doença, além de sugerir possíveis estratégias para minimizá-las (3,4). Apesar da quantidade de estudos realizados sobre o tema ser vasto, poucos se detém a detalhar peculiaridades relacionadas a fatores de risco que estejam associados à IU persistente ao longo dos anos da mulher após o parto.

A IU no período pós-parto tem sido frequentemente relatada como um sério problema que interfere tanto no trabalho, quanto na vida social e sexual das mulheres (5), podendo gerar impactos bastante negativos na qualidade de vida relacionada à saúde (6). O presente estudo tem como objetivo buscar na literatura especializada evidências que demonstrem a influência dos diversos fatores no surgimento da IU, posto que haja dados bastante relevantes e conclusivos contidos na literatura especializada que possibilitam abordar o tema de uma maneira mais segura e efetiva.

O presente trabalho objetiva então, tratar do tema da influência de fatores como a idade, a obesidade, a paridade e o tipo de parto no aparecimento da IU, destacando quais os fatores influentes no surgimento da IU em mulheres e quais as evidências clínicas relacionadas a cada um desses fatores.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa de revisão de literatura no período de fevereiro a junho de 2014, baseada nas bases de dados Scielo, Pubmed, Medline e Lilacs, com artigos publicados entre 2004 e 2014, com os seguintes descritores: incontinência urinária, obesidade, parto normal e paridade combinados entre si nas línguas portuguesa e inglesa.

A pesquisa resultou em 14.568 artigos, sendo selecionados 100 artigos para avaliação. Os demais artigos foram descartados por fuga ao tema ou incompatibilidade com os objetivos deste estudo. Entre os 100 artigos selecionados, 62 foram ensaios clínicos randomizados, 12 revisões sistemáticas e 28 revisões de literatura .

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que obedeceram à cientificidade do conteúdo pesquisado. Foram considerados critérios de exclusão artigos que apresentaram incompatibilidade com o objetivo do estudo ou tiveram amostras relativas a mulheres com distúrbios miccionais relacionados a alterações neurológicas.

Após a extração das referências, avaliou-se a relevância e especificidade dos estudos, com a finalidade de sistematizar aspectos clínicos e intervenções específicas. Para facilitação da sistematização, o tema foi dividido em tópicos relativos à pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 A IU e sua relação com a Idade

A Incontinência Urinária se constitui em um problema comum que pode afetar mulheres de todas as idades (7). Contudo, estudos atuais descrevem que a prevalência de IU aumenta com o passar dos anos. Ao tratar do fator idade, a incontinência urinária apresenta prevalência de 20% a 30% em mulheres jovens, tendo seu pico na meia idade com 30% a 40% e apresentando-se com aumento constante na velhice de 40% a 50% (8, 9, 10).

De acordo com Oliveira et al (11), a incidência e a prevalência da IU variam segundo a faixa etária e a população estudada. Um estudo realizado por Figueiredo et al (8) acerca do diagnóstico de Incontinência Urinária apontou que 7% das mulheres tinham entre 20 a 39 anos, 81% estavam na faixa etária de 40 a 59, e 12% possuíam 60 anos ou mais, demonstrando que a ocorrência de incontinência urinária é predominante na faixa etária compreendida entre 40 a 59 anos.

No estudo coorte de Oliveira et al (12), o aumento da idade elevou a prevalência de perda urinária nas mulheres com idade entre 60 e 65 anos e acima dos 70 anos. Estas tiveram o risco de 22% a 67% respectivamente, maior quando comparadas a mulheres com idade menor a 50 anos.

Devore et al (13) em seus estudos sobre IU persistente em mulheres, relatam que mulheres com idade acima de 75 anos tem 4 vezes mais chances de desenvolver incontinência urinária frequente do que aquelas com idade menor a 60 anos. Esse fato pode ser ainda associado a diferenças entre raças, já que estatísticas mostram que mulheres negras apresentam risco substancialmente menor de desenvolver IU quando comparadas a mulheres brancas. Além

destes, fatores como a realização de histerectomia e o uso de terapia de reposição horminal aumentam a chance de desenvolvimento de IU (OR =1,42 e 2,06, respectivamente).

Em outro estudo comparativo (14) realizado em mulheres trabalhadoras foi observado que as mulheres incontinentes eram significativamente mais velhas (idade média de 43,5 anos) do que as continentes (idade média de 32,4 anos), índice que corrobora com outros estudos (15, 16, 17) onde a faixa etária mais acometida é a partir dos 40 anos. Neste mesmo estudo observou-se também que a incontinência urinária em mulheres trabalhadoras e na população feminina em geral não apresenta discordância em relação à faixa etária mais atingida (mulheres acima dos 40 anos).

Com relação ao período reprodutivo, a prevalência da IU segundo Higa et al (7), foi de 26%, enquanto na menopausa (acima dos 45 anos) eleva-se de 30% a 42%. Esses resultados corroboram com o estudo de Berlezi et al (18) onde observou-se a prevalência de 52,8% na faixa etária (45 a 60 anos) com relação à menopausa. Tais autores (7) demostraram associação entre IU e as alterações hormonais características da menopausa, que podem afetar a musculatura do assoalho pélvico. Tal relação se dá pela diminuição do estrogênio na pós-menopausa, que leva a IU (19). Contrariando estes achados, Berlezi et al (18) não confirmam a menopausa e a alteração hormonal como fator de risco para IU, fato que corrobora com Souza et al (20) e Guarasi et al (21) que não encontraram diferenças significativas com relação a IU e o aumento da idade (no período dos 45 aos 60 anos), nem com a menopausa e o aparecimento IU.

3.2 IU e Obesidade

A obesidade é um problema de saúde com alta prevalência em todo o mundo, e é atualmente considerado um fator de risco significante e independente para IU em mulheres. Comparando a obesidade com outros fatores de risco como a paridade, a idade avançada e a raça branca é o fator que está mais relacionado à perda urinária (22, 23, 24).

A IU associada à obesidade se dá pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Com a pressão intra-abdominal constantemente aumentada, uma sobrecarga é transferida à musculatura do assoalho pélvico causando um suporte anatômico inadequado aos órgãos pélvicos. Essas alterações anatômicas são decorrentes da modificação do colo vesical, que é posicionado em uma região mais baixa do que o normal. Desta forma, a distribuição da pressão uretral se altera, ocasionando diminuição de sua resistência (aumento da pressão intra-vesical e alteração do mecanismo do trato urinário) e a IU (24, 25, 26).

Em seu estudo epidemiológico, Subak et al (27) constatou que o aumento do Indíce de Massa Corporal (IMC) aumenta o risco de desenvolver IU de 20% a 70% nas mulheres. Devore et al (13) comparou mulheres com IMC maior que 30Kg/m²(obesas) e essas tiveram 4 vezes mais chances de apresentarem IU persistente em relação a mulheres com IMC menor a 25Kg/m².

Além da IU, o IMC também está correlacionado com o aparecimento de sintomas urinários como urgência miccional, aumento da frequência, noctúria e tenesmo vesical (15). Em outro estudo, (28) mulheres obesas apresentaram uma média de micções tanto diurnas quanto noturnas maior em comparação com as não obesas. Associando o número de micções noturnas com o IMC, constatou-se que quanto maior o IMC maior a frequência miccional noturna.

Para Minassian et al (23) o IMC é fator de risco independe para o surgimento da IU, porém mulheres que apresentam IMC acima de 25Kg/m² apresentaram maiores índices de incontinência urinária de moderada a grave. Estes achados não estão em acordo com Oliveira et al (24), que em seu trabalho não encontraram diferença significativa entre o IMC e a severidade da incontinência urinária.

O índice de massa corporal feminino demostra atingir seus maiores valores entre 50 e 59 anos, período este que coincide com a menopausa. No entanto Guarasi et al (21) e Oliveira el al (20), em seus estudo não observaram diferenças significativas entre IU em mulheres climatéricas ou no período pós-menopausa e o índice de massa corporal.

3.3 A IU e a Paridade: que fatores estão correlacionados?

A paridade é um dos fatores que mais se busca associar com o desenvolvimento da IU (7). Na literatura especializada, há evidências que, pelo menos parcialmente, as disfunções do assoalho pélvico sejam decorrentes das modificações determinadas pela gestação e o parto (29). Para alguns autores (14, 30, 31) as mulheres nulíparas têm um risco menor de desenvolver IU.

Já Oliveira et al (12) e Souza et al (20) em seus estudos não encontraram diferenças significativas entre as mulheres que já pariram e as nulíparas, dado que corrobora com Guarasi et al (21). No entanto, no estudo de Guarasi et al (21), a amostra de mulheres nulípara era muito pequena, esse pode ter sido um fator que pode ter influenciado a falta de associação entre a IU e a paridade.

Devore et al (13) e Sherburn et al (32) compararam em seus estudos mulheres com 3 filhos ou mais com mulheres sem filhos e encontraram pouca diferença (OR=1,58 e 1,47 respectivamente) entre os grupos para o surgimento de IU. Num estudo sobre IU e sua relação sócio-demográfica (33), mulheres com mais de 3 filhos tiveram uma prevalência para perda urinária alta quando comparadas a mulheres primíparas (OR=4,93).

De acordo Mckinnie et al (34) em seus estudos com 1.400 mulheres, nuliparas quando relacionadas a mulheres que já tiveram pelo menos uma gestação, apresentaram menor risco para a IU, achado este que esta de acordo com o estudo norueguês EPINCONT (Epidemiologia Norueguês de incontinência no condado do norte Trondelang) realizado com 15.000 mulheres e com o The South Australian Health Omnibus Survey, levantamento realizado com 3.000 mulheres, em ambos estudos, acordam para o maior risco de IU em mulheres paridas sobre nulíparas.

3.4 IU e Tipo de Parto

De acordo com a literatura especializada, os eventos obstétricos constituem os principais fatores de risco para a Incontinência Urinária, quando o trauma perineal ocorrido durante o parto é o grande responsável (31).

Os estudos de Oliveira *et al.* (12) revelaram que diversos trabalhos realizados por especialistas demonstraram que o parto vaginal é o tipo de parto que ocasiona os maiores danos ao assoalho pélvico e também aos mecanismos de continência urinária das mulheres.

O parto vaginal é um fator de risco para a incontinência urinaria, em decorrência do trauma neuromuscular do assoalho pélvico e/ou deslocamento da fáscia pubocervical, e por estiramento ou compressão mecânica dos nervos pélvicos (35). Isso ocorre pela pressão e distensão do assoalho pélvico com a passagem da cabeça do bebê durante a segunda fase do parto (36).

Por outro lado, um recente ensaio clínico randomizado realizado por Hannah *et al.* (37) entre a cesariana eletiva (ou seja, a cesariana planejada) e o parto vaginal não conseguiu comprovar diferenças na prevalência de IU entre os grupos depois de dois anos do parto.

Martins-Costa e Ramos (38), em seu estudo, chamam a atenção para o fato de que o parto vaginal tem razão de chance (OR= 2) com IC a 95% de 1,5 a 3,1 para a Incontinência Urinária Moderada a Grave em relação à cesariana, com o risco de IU caindo de 10% para 5% se a mulher tiver todos os seus filhos justamente por cesariana eletiva, quando, além disso, tais autores ainda comentam que bastante se tem pesquisado e publicado acerca dos riscos e dos benefícios dos partos vaginais e das cesarianas; entretanto, pode-se afirmar que poucos são os estudos de boa qualidade.

Huebner et al (30), em seus estudos verificaram que em mulheres mais velhas o tipo de parto não foi um fator importante para o surgimento da IU, dado que coincide com os

encontrados por Hiesh et al (39), seu estudo foi realizado em Taiwan em mulheres com mais de 60 anos pós-menopausadas, e não houve associação entre o tipo de parto e o desenvolvimento de IU.

O EPINCONT estudo com 15.000 mulheres comparou parto vaginal e cesáreo e encontrou que o cesáreo protege da IU, resultado que difere do Sourth Australian Saúde Omnibus, no qual o cesáreo não teve efeito protetor (34).

4. CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica mostrou que há vários fatores de risco para a IU, porém ainda pouco estudados. E nos estudos encontrados os resultados de diversos são na maioria das vezes contraditória, a metodologia adotada pode ser o motivo de tal diferença, o que dificulta a comparação de resultados.

A gravidez isoladamente já se apresenta como um fator de risco para surgimento da IU, associada outros fatores como idade elevada, obesidade e paridade tende a se acentuar o grau da IU, no entanto isoladamente não há consenso sobre quais fatores são impar para o aparecimento da incontinência.

Diante deste fato, o reduzido número de estudos com relação aos fatores de risco para IU interfere na identificação dos principais fatores que causam a IU. Assim sendo, na assistência à saúde da mulher, se faz necessária à identificação dos seus fatores, para de acordo com estes a inclusão de prevenção e tratamentos mais eficientes à perda urinaria feminina.

REFERÊNCIAS

1. Dedicação AC, Haddad M, Saldanha Mes and Drusso. Comparação da qualidade de vida nos diferentes tipos de incontinência urinária feminina. Revista Brasileira de Fisioterapia. 2009;27(3):116-122.
2. Hawkins K, Pernarelli J, OzminkoskI RJ, Bai M, Gaston SJ, Hommer C, et al. The prevalence of urinary incontinence and its burden on the quality of life among older adults with Medicare supplement insurance. Qual. Life Res. 2011; 20:723-32.
3. Sievert KD, Amend B, Toomey PA, Robinson D, Milsom I, Koelbl H, et al. Can we prevent incontinence? ICI-RS 2011. Neurolurol Urodyn 2012; 31:390-9.
4. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in womem. Neurourol Urodyn 2008;27:749-57.
5. Herrmann V, Scarpa K, Palma PC, Ricccetto CZ. Stress urinary incontinence 3 years after pregnancy: correlation to mode of delivery and parity. International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction 2009;20:281-288.
6. Handa VL, Zyczynski HM, Burgio KL, Fitgerald MP, Borello-France D, Janz NK, et al. The impact of fecal and urinary incontinence on quality of life 6 months after childbirth. American Journal of Obstetrics e Gynecology 2007;197(6):1-6.
7. Higa R, Lopes MHBM, Reis MJ. Fatores de risco para incontinência uirinária na mulher. Rev. Esc Enferm USP 2008;42(1):187-92.
8. Figueiredo EM, Lara JO, Cruz MC, Quintão DMG, Monteiro MVC. Perfil sócio-demográfico e clínico de usuárias de serviço de Fisioterapia Uroginecológica da rede pública. Revista Brasileira de Fisioterapia 2008; 12(2):136-142.
9. Botelho F, Silva C, Cruz F. Incontinência Urinária Feminina. Acta Urológica 2007;24(1): 79-82.
10. Santos CRS and Santos VRCG. Prevalence of urinary incontinence in a randon sample of the urban population of Pouso Alegre, Minas Gerais, Brazil. Latino-Am. Enfermagem [online]. 2010;18(5):903-910.
11. Oliveira KAC, Rodrigues ABC, Paula AB. Técnicas fisioterapêuticas no tratamento e prevenção da incontinência urinária de esforço na mulher. Revista F@pciência 2007;1(1):31-40.
12. Oliveira JMS, Salgado LBG, Smitch ACB, Rosa LCL. Correlação entre sintomas urinários e qualidade de vida em mulheres com incontinência urinária. Fisioterapia e Pesquisa 2007;14(3):12-7.
13. Devore EE, Minassian VA, Grodstein F. Factores associated with persistente urinary incontinece. Am J Obstet Gynecol 2013;209:145.e1-6.
14. Higa R, Lopes MHBM, Fatores associados com a incontinência urinária na mulher. Rev Bras Enferm 2005;5894)422-8.
15. Oliveira E, Zuliani LMM, Ishicava J, Silva SV, Albuquerque SSR, Souza AMB, Barbosa CP. Avaliação dos fatores relacionados à ocorrência da incontinência urinária feminina. Rev Assoc Med Bras 2010;56(6):688-90.
16. Menezes M, Pereira M, Hextall A. Predictors off emale urinary incontinence at midlife and beyond. Maturitas 65(2010);167-171.
17. Pérez-López FR, Cuadros JL, Fernández-Alonso AM, Chedraui P, Sánchez-Borrego, Monterrosa-Castro A. Urinary incontinence, related factors and menopause-related

quality of life in mid-aged women assessed with the Cervantes Scale. Maturitas 75(2012);369-372.
18. BerlezI EV, Fiorin AAM, Bilibio PVF, Kirchner RM, Oliveira KR. Estudo de incontinência urinária em mulheres climatéricas usuárias e não usuárias de medicação anti-hipertensiva. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2011;14(3):415-423.
19. Fantl Já, Cardozo L, McClisch D.Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal Women: A meta-analysis. First report of the hormones and urogenital therapy committee. Obstet Gynecol. 1994;83(1):12-8.
20. Souza CES, Lima RM, Bezerra LMA, Pereira RW, Moura TK, Oliveira RJ. Estudo comparativo da função do assoalho pélvico em mulheres continentes e incontinentes na pós menopausa. Rev. Bras. Fisioter. 2009;13(6):535-41.
21. Guarasi T, Pinto-Neto AM, Osis M, J.Pedro AO, Costa-Paiva LH, Faundes A. A incontinência urinária entre mulheres climatéricas brasileiras: inquérito domiciliar. Revista de Saúde Pública. 2001;35(5):428-35..
22. Melville JL, KatonW, Delaney K, Newton K. Urinary incontinence is US women: a population-based study. Arch Intern Med. 2005;165(5):537-42.
23. Minassian VA, Styerwart WF, Wood GC. Urinary incontinence in Women: variation in prevalene estimates and risk factors. Obstet Gynecol. 2008;111(2):324-31.
24. Oliveira E, Lozinsky AC, Palos CC, Ribeiro DDm, Souza AMB, Barbosa CP. Influência do índice de massa corporal na incontinência urinária feminina. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32(9):454-8.
25. Jain P, Parsons M. The effects of obesity on the pelvic floor. The Obestetrician & Gynaecologist 2011;13:133-142.
26. Moller La, Lose G, Jorgensen T. Risk factors of lower urinary tract symptoms in women aged 40 to 60 years. Obstet Gynecol. 2000;96(3):440-5.
27. Subak LL, Whitcomb E, Shen H, Saxton J, Vittinghoff E, Brown JS.Wheight loss: a novel and effective treatment of urinary incontinence. J Urol. 2005;174(1):190-5.
28. Silva JC, Prado MC, Fracon e Romão JF, Cestári CE. Grau de força muscular do assoalho pélvico em mulheres incontinentes obesas e não obesas. Revista Ciência & Saúde 2011;4(2):37-44.
29. Dietz HP, Lanzarone V. Levator trauma after vaginal delivery. Obstet Gynecol, 2005;106:707-12.
30. Huebner M, Antolic A, Tunn R. The impact of pregnancy and vaginal delivery on urinary incontinence. Internacional Journal of Gynecology and Obstetrics. 2010;110:249-251.
31. Rortveit G, Daltveit AK, HannestadYS, Hunskaar S. Vaginal delivery parameters and urinary incontinence: The Norwegian EPICONT study. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1268-74.
32. Sherburn M, Guthrie JR, Dudley Ec, O'Connell HE, Dennerstein L. Is incontinence associated with menopause?. Obstet Gynecol. 2001;98(4):628-33.
33. Oliveira C, Seleme M, Cansi PF, et al. Urinary incontinence in pregnant women and its relation socio-demographic variables and quality of life. Rev Assoc Med Bras. 2013;59(5):460-466.
34. Mckinnie V, Swift SE, Wang W, Woodman P,O, et al. The effect of pregancy and mode of delivery on the prevalence of urinary and fecal incontinence. Am J Obstet Gynecol. 2005;193:512-8.
35. Berlezi EM, Bem AD, Antonello C, Leite MT, Bertolo EM. Incontinência urinária em mulheres no período pós-menopausa: um problema de saúde pública. Rev Bras Geriatr Gerontol. 2009;12(2):159-173.

36. Moreno AL, Mitrano P. Avaliação functional. In: Moreno AL. Fisioterapia em uroginecologia. 1ª ed. São Paulo: Manole;2004.p.107-12.
37. Hannah ME, Whyte H, Hannah WJ, Hewson G, Amankwah K, Cheng GM, *et al.* Maternal outcomes at 2 years after planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2004;19:917-927.
38. Martins-Costa S, Ramos JGL. A questão das cesarianas. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2005;27:571-574.
39. Hiesh CH, Chang WC, Su TH, Lin TY, Lee MC, Chang ST. Effects of parity and mode of delivery on urinary incontinence among postmenopausal women um Taiwan. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2012;117:239-242.